

Válasz Dr. Török László egyetemi magántanár, az MTA doktora opponensi véleményére

Tisztelt Professor Úr!

Mindenekelőtt köszönöm Professor úr alapos munkáját, dolgozatom elolvasására és a témában való elmélyedésre fordított idejét. Hálával tartozom az eddigi szakmai munkámat összegző méltató véleményéért és a benyújtott dolgozat pozitív elbírálásáért.

A feltett kérdéseire az alábbiakban válaszolok

Ad 1. „A bőr vizsgálati módszereinél nem szerepel a soláris lentigó felmérése. Az eredményeknél is csak a szeplő, a kongenitális naevus, közöséges szerzett és az atípusos naevusokról van szó. Az új megállapításoknál viszont a solaris lentigóra történik hivatkozás (125. o). Elírásról lehet szó?”

Betegek és módszerek fejezetén belül a standardizált bőrgyógyászati anyajegyvizsgálat alfejezetben lentigo simplexként szerepelt a 3 mm-nél nem nagyobb átmérőjű, homogén barnás pigmentációt mutató folt, mely az eredmények és diszkusszió fejezetben már legtöbbször solaris lentigóként lett említve. Helyesebb lett volna egyszerűen csak a lentigo használata mindenhol.

Ad 2. Szintén a módszereknél hiányolom a kékfény kezelés legalább rövid leírását: indikáció, készülékek és kivitelezés. Ez eltért-e esetleg a máshol, ill. az újabban alkalmazott eljárásoktól (LED fényterápiás rendszer)?”

Az újszülöttkori kékfény kezelés hazai használatáról, technikai megvalósításáról nem adtam részletes ismertetést, csupán egy ábrát szenteltem e kérdésnek a dolgozatban. Egyrészt nem szerettem volna az egyébként is terjedelmes disszertációt tovább növelni, másrészt úgy gondoltam, hogy a kezelés technikai részletei nem feltétlenül tartoznak azokhoz az adatokhoz, melyek az eredményeink interpretálásához feltétlenül szükségesek. Magyarországon a neonatológiai osztályokon 1968-tól használt kékfény kezelésekre igen sokféle, különböző

emissziós spektrumú lámpatípust alkalmaztak és nem volt egységes szemlélet az indikáció szempontjából sem. A legelterjedtebbek voltak hazánkban a Medicor által gyártott kékfény lámpák, melyek emissziós spektruma 370 és 600 nm között volt 450 nm maximummal. Ignác Ferenc mérése alapján egy általunk vizsgált, a 70-es évek elejétől használt lámpa 0,3%-nyi mennyiségben UVA hullámhossz tartományú sugarakat is kibocsátott. Manapság a napfénytől kezdve, a hideg fehér, zöld, kék, és speciális kék fluoreszcens fényt emittáló csövek használatosak a legtöbb helyen világszerte. A legmodernebb fényterápiás eszközökben azonban a wolframszálas- halogén lámpáktól a gallium nitrid alapú, magas intenzitású fényemittáló diódákon át a fibero-optikus technológia is felhasználásra kerül (*Newman és mtsai: Pediatrics. 2009; 123: 1352-1359 Numbers needed to treat with phototherapy according to American Academy of Pediatrics guidelines*). Az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia jelenleg a biztonságos, szűk spektrumú, speciális kékfényt emittáló fluoreszcens vagy dióda alapú eszközök használatát helyezi előtérbe (*American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Pediatrics Jul 2004, 114 (1) 297-316; Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation*). Az eszközök típusa mellett meghatározza azokat a kockázati tényezőket - többek közt a vér bilirubin szintjét, annak meghatározási dinamikáját - melyeket a kékfény kezelések indikációjának felállításában együttesen kell mérlegelni.

Az elmúlt tíz évben egyre népszerűbbek lettek világszerte az otthoni biztonságos fénykezelést is lehetővé tevő, pólyaszerű, ún. Bilibed kezelő egységek, melyben már csak az újszülött testét éri a 450-460 nm spektrumú fluoreszcens kékfény. A zárt rendszernek köszönhetően a szem nem szorul védelemre és a környezet számára sem jelent veszélyt a szórt fény. Örömteli, hogy hazánkban is egyre több helyen történnek ezekkel a fenti modern eszközökkel a kékfény kezelések.

Ad 3. „A kékfény kezeléssel kapcsolatban továbbá hogyan lehet magyarázni, hogy a vizsgált gimnazisták igen magas arányban, 44,6%-ban kaptak újszülött korban kékfény kezelést? Akiknél nagyobb számban észlelt atípusos naevust, azok korábbi kékfény kezelési dokumentációjában talált-e erre valamilyen magyarázatot, vagy családi hajlamot? Felnőtt szűréseknél a kékfény kezelés bevezetése utáni időszak (1968) után születetteknél gyakrabban észlelt az atípusos szerzett naevusokat, amelyeket a kék fény kezelések következményeinek feltételez. Van erre elég bizonyíték, hogy ezt oki tényezőnek fogadjuk el?”

Kezdetben nem voltak jól meghatározott indikációs kritériumok sem magára a kékfény kezelésre vonatkozóan, sem a terápia időtartamára nézve, emiatt az általunk vizsgált periódusban a fénykezelt csoport igen heterogénnek tekinthető. Jelenleg az USA-ban hatályos irányelv szolgál a világ minden táján (*American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Pediatrics Jul 2004, 114 (1) 297-316; Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation*) irányítúként a kékfény kezelése indikációjára és a kezelése hosszára vonatkozóan. Alapvetően fontos a szérumbilirubin szint ($250 \mu\text{mol/l}$ felett magas a kernicterus kockázata) meghatározása és a gyermek saját kockázati tényezőinek valamint aktuális neurológiai státuszának figyelembe vétele a döntésben. Tekintettel arra, hogy az újszülöttek közel kétharmada fiziológiás sárgaságban szenved és korábban a Délalföldön a jelenleg ajánlottnál valamivel alacsonyabb bilirubin szint mellett is szükségesnek vélték a vizsgált periódusban a kékfény kezelést, így magyarázható a 44,6%-os kékfény kezelési arány. Az újszülötteknél a szérumbilirubin értékek és a rendelkezésre álló családi anamnézis alapján sem tudunk semmiféle összefüggést találni az anyajegyek kialakulására vonatkozóan. A felnőtt vizsgálatok során tapasztalt szembetűnő eltérés az anyajegyek számában az 1968 előtt és után született generációban nehezen interpretálható. A tendencia csak megerősített bennünket abban, hogy érdemes a kékfény kérdéssel foglalkozni.

Ad 4. „Iker vizsgálatokkal is igazolta, hogy a kékfény kezelést kapott gyermekeken nagyobb számban alakulnak ki pigmentált naevusok. Van hipotézise arra nézve, hogy a kékfény hogyan befolyásolhatja a naevogenezist? Továbbá, hogyan lehetne magyarázni a kékfény szemészeti hatásait, hiszen a gyermekek szemét gondosan takarják?”

Hétről hétre jelentős számban látnak napvilágot olyan publikációk, melyek elsősorban a melanoma patogenezisére vonatkozó kutatási eredményeket mutatják be, de szórványosan a festékes anyajegyek vonatkozásában is olvashatunk új adatokat. Az információ áradat dacára továbbra sem ismert a kékfény által mediált naevogenezis molekuláris háttere. Tudomásom szerint eddig nem sikerült modellezni ezt a bonyolult folyamatot, így csupán indirekt, elsősorban epidemiológiai vizsgálatokra alapozott molekuláris szintű bizonyítékok alapján lehet hipotézist felállítani a kékfény kezelés hatására létrejövő festékes anyajegyek vonatkozásában.

Mindenekelőtt egy nem publikált kísérleti eredményünket szeretném megemlíteni, mely szintén erősen hatott rám, hogy a kékfény biológiai hatásaival érdemes foglalkozni. Közel tíz éve annak, hogy néhai Szabad Gábor kollégámmal ecetmuslica lárvákat kékfény lámpa alá helyeztünk néhány órára, majd a kikelő legyeknél azt tapasztaltuk, hogy számos egyednél szárnyfejlődési deformitás van. Gábor tragikus halála miatt sajnós ez a téma is megrekedt, viszont az érdekes megfigyelés a kékfény okozta késői mellékhatások kutatása iránti ragaszkodásomat megerősítette.

Ha belegondolunk, egy újszülöttnek világra jöttekor számos új környezeti faktorial kell megküzdnie. A sok trauma közül az egyik sokkoló tényező lehet a fény: az addig teljesen sötétben fejlődő magzat hirtelen napvilágra kerül, melyhez való alkalmazkodás a szemet és a bőrt terheli leginkább. Az éretlen immunrendszerű újszülött minden szempontból sérülékenyebb, ezáltal fogékonyabb lehet a kékfény okozta genetikai károsodások kialakulására. A kékfény hullámhosszát tekintve a legközelebbi a látható fény spektrumában az UV A-hoz, így biológiai hatásaiban az átfedés mindenképpen elképzelhető. Bár a látható fény kültakarónkra kifejtett hatását kevesen vizsgálták, mégis a közelmúltban egy munkacsoportnak kísérletes körülmények között sikerült igazolnia, hogy hosszantartó látható fény expozícióra -hasonlóan az UV A hatáshoz- tartós melanin pigmentáció provokálható a humán bőrben (*Randhawa M és mtsai: PLoS One 2015 Jun 29;10 .Visible Light Induces Melanogenesis in Human Skin through a Photoadaptive Response*).

A kékfény kezelésen átesett pácienseink klinikai megjelenésére felnőtt korokban zömmel jellemző a nagyszámú, küllemében atípusos jellegű anyajegy a bőrön. A fellelhető irodalmi adatok és gyakorlati tapasztalataink alapján a kékfény hatására a MAPK jelátviteli út, azon belül is a *BRAF* gén mutációi feltételezhetőek elsődleges driver mutációként az atípusos anyajegyek létrejöttének hátterében.

Ismert, hogy az intermittáló UV expozíciónak kitett bőrfelületen kialakult szerzett festékes anyajegyek legnagyobb hányadának hátterében a *BRAF* gén mutációi a leggyakoribb genetikai eltérések. A prekursor léziókból létrejövő melanoma molekuláris evolúcióját elemző munkájukban Shain és munkatársai is megerősítették, hogy a *BRAF* gén mutációi a legjellegzetesebb elsődleges genetikai eltérések a jóindulatú festékes anyajegyekben (*Shain és mtsai: N Engl J Med 373;20 nejm.org November 12, 2015, The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions*). Ugyanez a publikáció hívta fel a figyelmet arra, hogy a dysplastikus naevusokban, mint feltételezett intermedier léziókban nemcsak a *BRAF* gén szomatikus mutációi, hanem a *TERT* promoter genetikai módosulásai is megtalálhatóak. Hasonló mutációs mintázat jellemzi a gyermekkori és a fiatalkori melanomákat is: itt is

meghatározóak a *BRAF* gén mutációi mellett az UV lenyomat mutációk tulajdonságait hordozó *TERT* promoter génelterések (Lu és mtsai *J Invest Dermatol* 2015 Mar;135(3):816-23. *The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma*). Mindkét génhiba erősen sugallja, hogy a korai életkorban elszenvedett UV expozíció kóroki szerepe jelentős. A kékfény kezelést felfoghatjuk úgy, mint egy extrém, kényszerű „napfürdőzést” az élet első napjaiban, mely viszont a kezdeti áttörő genetikai eltéréseket, így a mutációs kaszkádot könnyen elindíthatja, ezáltal létrehozva azokat a prekursor léziókat, melyek évekkal később szerzett, küllemileg atípusos anyajegyekként manifesztálódhatnak a bőrön.

Korábban a hetvenes évek végétől az ezredfordulóig mindössze 5 olyan gyermek került látókörünkbe, akiknek kisgyermekkorában alakult ki melanomája, ezzel szemben jelzés értékű, hogy az utóbbi tíz évben már 15 gyermekkori esettel találkoztunk klinikánkon. Adalékként említeném, hogy közülük két olyan páciensnél is elvégeztük a molekuláris genetikai vizsgálatot a primer tumorban, aki kékfény kezelésben részesült újszülöttként és melanomája mellett sporadikus dysplasticus naevus szindrómája is volt: mindketten *BRAF V600E* mutációt hordozó melanomában szenvedtek. Természetesen további céljaink közé tartozik minél több fiatal betegünkél feltárni a tumoruk hátterében megbúvó ivarsejtvonalbeli és szomatikus jellegű genetikai eltéréseket.

A sokasodó molekuláris bizonyítékok alapján, a nevogenesis és a melanogenesis is sorozatos mutációk eredőjeként képzelhető el, így a fentiekben leírt hipotézis csupán egy olyan rendkívül bonyolult, molekuláris szinten zajló folyamat néhány részletét villantotta fel, melyben az összefüggések pontos feltárása a jövő kihívása.

Az inkubátorban történő kékfény kezelése során a gyermekek szemét általában kötéssel vagy speciális szemüveggel fedték. A védőeszközökkel 90% felett kiszűrhető a szemet érintő fény, azonban időnként előfordul, hogy a védőborítás elmozdul és a szem erősebb fényterhelést szenved (Moseley és mtsai: *Ophthalmic Physiol.Opt* 1988;8:229-230 *Light emission through the human eyelid:in vivo measurement.*, Fok és mtsai:*Ann.Trop.Paediatr.*1997;17:349-354 *Eye protection fer newborns under phototherapy:comparison between a modified headbox and the conventional eyepatches*, Ostrowski és mtsai: *Acta Pediatr.* 2000 *Do phototherapy hoods really protect the neonate?*). Van olyan adat is, miszerint a szemvédelemre szolgáló eszköz az esetek több mint felében elmozdul a helyéről (Robinson és mtsai:*Arch. Dis. Child.* 1989;64:943-948 *Eyelid opening in preterm neonates*). Különböző kísérletes modellek eredményei alapján az is körvonalazható, hogy a kékfény potenciális retinotoxikus hatása folyamatosan összeadódik. Általánosságban elmondható, hogy a külső photoreceptor szakasz

sérül elsőként, majd ezt követi a retina epithelialis sejtjeinek károsodása. Kiterjedt apoptotikus sejtelhalás tapasztalható például albínó patkány retina kékfény besugárzását követően (*Reme és mtsai: News Physiol. Sci 2000;15:120-124. Apoptosis in the retina: the silent death of vision.*) Nagyon hasonló hatást figyeltek meg, amikor humán retinális pigment epithelialis sejteket kékfénnyel sugaroztak be. A kékfény okozta károsodás viszont megelőzhető volt speciális kékfényszűrők alkalmazásával (*Braunstein és mtsai: Arch. Ophthalmol.2005;123:547-549 A blue-blocking intraocular lens should be used in cataract surgery, Hawse P: Br. J. Ophthalmol. 2006;90:939-940 Blocking the blue*). Mindezen effektus valószínűleg azzal hozható összefüggésbe, hogy a kékfény különböző molekulákról elektronokat képes leszakítani, melynek eredményeképpen reaktív szabad oxigéngyökök képződnek. Ezt a fotóelektronos hatást a 400-500 nm hullámhossz tartományú fény képes létrehozni, melynek maximuma 440 nm-nél van; ami azonos a kékfény kezeléshez használt lámpák fő emissziós spektrumával. Ez utóbbi adat igen figyelemreméltó és aláhúzza a kékfény kezelés lehetséges veszélyét a szemre!

Ad 5. „Az elektrokemoterápiás kezeléseken 2007 és 2009 között 7 beteg, 2009 és 2011 között 3 Gorlin-Golz szindrómás beteg vett részt. Több beteget később már nem kezeltek?”

Az elektrokemoterápiás kezeléseket a mindennapi rutin részét képezik klinikánkon. A disszertációban csak a korai közleményeinkben ismertetett eseteket mutattam be. Összességében közel ötven beteget kezeltünk az elmúlt 9 évben ezzel a módszerrel intézetünkben. A melanoma cutan áttétek mellett nemcsak Gorlin-Goltz szindrómás betegeket, hanem xeroderma pigmentosumban szenvedő gyermeket, két Brooke-Spiegler szindrómás páciens multiplex fejbőri trichoepithelomáit, kifekélyesedő recidív emlőcarcinomát, postirradiációs angiosarcomát, kiújuló irresecabilis fej-nyak daganatokat is sikeresen kezeltünk elektrokemoterápiával.

Ad 6.

„A szerzett közönséges naevusok számszerinti csoportosításában szerepel harmadik csoportként 10 és 100 naevus szám közötti kategória. Ez túl tág csoport, mivel 50 felett már emelkedhet a melanoma rizikó. Helyesebb lett volna a 10-50 naevus számú csoportot is közbeiktatni. A fiatalok 5,3%-ban fordult elő több mint száz közönséges naevus, amely

igen nagy rizikót jelent. Ezeknek a családjában a kérdőíves felmérés szerint volt-e valamilyen eltérés?”

Egyet kell értenem a bírálóval abban, hogy a 10-100 anyajegyszám igen tág kategóriának felel meg. Talán árnyaltabb eredményeket kaphattunk volna azzal, ha legalább a 10-50 anyajegy kategóriát is közbeiktatjuk. A 100 feletti atípusos és/vagy közönséges anyajegy hordozó gimnazista csoportban nem találtunk szignifikáns eltérést a melanoma családi halmazódása tekintetében, mely az alacsony elemszámmal is magyarázható (39 fő/ 905 vizsgált tinédzser). A VII. táblázatban bemutatott adatokból viszont az látható, hogy mind a szülők, mind a testvérek esetén szignifikánsan magasabb az anyajegyek száma ebben az alcsoportban.

Ad 7.

„Melanóma szűrésekkel kapcsolatban nem egyértelműen igazolt és elfogadott a nagy lakossági szűrések haszna a rizikó csoportokon kívül. (Sokszor mások jönnek, mint, akik valóban rizikó tényezőkkel rendelkeznek.) Sajnos még nincsenek randomizált vizsgálatok a melanoma szűrések hatékonyságáról. Újabban az edukáció és az individuális szűrések szerepét hangsúlyozzák. Az országos vagy a regionális melanoma szűréseknél milyen eredmények születtek? Hány melanómára gyanús esetet szűrtek ki, volt-e visszajelzés, hogy mennyit igazolt a szövettan? Mi a véleménye arról az egyszerű szűrésről, amikor a melanoma rizikóra csak az egyik karon megszámlolt naevus számból következtetnek?”

Az elmúlt 10 éves „Melanoma Napos” tapasztalatokból elmondható, hogy a hozzánk forduló egyének tizedénél találtunk gyanús anyajegy, vagy bőrdaganatra, praecancerosisra utaló elváltozást. Szövettani verifikációról csak részleges visszajelzéseink vannak. Mivel sem TAJ számot sem egyéb azonosítót nem használhatunk fel a tanácsadások során, így pontosan nem ellenőrizhető, hogy kinél igazolódott a felvetett tumor diagnózisa és hány melanomás beteg köszönheti az életét ezeknek az aktivitásoknak. Klinikánk munkatársai által a „Melanoma Nap keretében végzett tanácsadások során évente 2-4 új, később szövettanilag is igazolt melanoma felismerésére került sor. A kampányok fontosabb eredményének tartom, hogy az aktivitásokat követően jelentősen megnőtt a magukon gyanús elváltozást észlelők aránya a rendelőinkben. Az országosan 20 000 főt meghaladó résztvevő napozási és fényvédelmi szokásairól gyűjtött adatok retrospektív analízisére a közeljövőben kerül sor az egyetemi és

megyei centrumok, valamint az Országos Onkológiai Intézet páratlannak tekinthető összefogásával.

A melanoma időbeni felismerésében a laikusok részéről a bőrdaganatok klinikai gyanújeleinek ismerete nagyobb súllyal esik latba, mint maguk a szűrővizsgálatok. Az Országos Melanoma Napok jelentőségét elsősorban abban látom, hogy évente egyszer a médiában szó esik a melanomáról, a napozás és szoláriumozás veszélyeiről, mely mindenképpen az edukáció fontos eszköze.

Már szó esett arról, hogy elkésérítően alacsony az eltávolításra javasolt elváltozások szövettani eredményéről szóló visszajelzések aránya a résztvevő kollégák részéről, ily módon a szűrési eredmények megbízható értékelése sem kivitelezhető. Elgondolkodtató adat, hogy régiókban közel egyharmada nem jelent meg azoknak az egyéneknek további kezelésre klinikánkon, akiknek valamilyen bőrdaganatra gyanús eltérésre hívtuk fel a figyelmét a tanácsadások során.

„Néhány kisebb észrevétel, javaslat:

- melanoma malignum helyett elegendő a melanoma használata,***
- dermatoszkóp helyett a dermoszkóp elnevezés,***
- rövidítések jegyzékét jobb előre tenni, néhány rövidítés hiányzik a listából,***
- hiányolom a tizenévesek vizsgálatainál és a melanóma napon, az önkéntes szűrésen megjelenteknél alkalmazott kérdőívek mellékelését”***

Köszönöm szépen Professzor úr kritikai megjegyzéseit. Ténylegesen egyszerűbb lett volna a melanoma malignum helyett csupán a melanoma használata és a dermatoszkópia elnevezés helyett a dermoszkópiáé. Utóbbi vonatkozásában melegséggemre szolgáljon, hogy Magyarországon a módszer dermatoszkópia néven vált ismertté. A klasszikus Stolz-féle német tankönyv is ezen a címen jelent meg, majd 2002-ben Dr. Somlai Beáta tollából „Dermatoszkópia” címen látott napvilágot egy magyar nyelvű atlasz. Később széles körben a dermoszkópia elnevezés terjedt el a nemzetközi irodalomban.

Egyetértek abban, hogy a rövidítések jegyzékét előnyösebb lett volna a dolgozat elé helyezni és elnézést, ha valamelyik magyarázó szöveg kimaradt volna a felsorolásból.

A tinédzserszűrésen és a „Melanoma Napon” használt kérdőívek közlésére való felvetésre azt tudom válaszolni, hogy a dolgozatban csak egy-egy kiragadott kérdésre adott válaszokat használtam fel mindkettőből, így feleslegesnek tartottam a jelen munka szempontjából irreleváns részletekkel növelni a disszertáció terjedelmét.

Végezetül ismételten megköszönöm Professzor úr alapos opponensi munkáját, elgondolkodtató kérdéseit és dolgozatom pozitív bírálatát. Kérem, hogy válaszaim elfogadásával támogassa disszertációm nyilvános vitára bocsátását.

Szeged, 2016.04.02.

Dr. Oláh Judit Magdolna PhD